



Chiapella, Luciana
García, María del Carmen
Rapelli, Cecilia
Castellana, Noelia
Koegel, Liliana

Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas, de la Escuela de Estadística

EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LOS ESTIMADORES DE LOS PARÁMETROS DE UN MODELO NO LINEAL MIXTO. UNA COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE ESTIMACIÓN

1.- Introducción

La modelación de datos mediante una curva de crecimiento es habitual en la práctica estadística. Para ello se utilizan funciones no lineales que permiten predecir la respuesta de acuerdo a características de los individuos y calcular los valores máximos esperados. La respuesta media se estima a través de mediciones repetidas de la misma a lo largo del tiempo. Las mediciones realizadas a una misma unidad están correlacionadas, lo cual se debe contemplar en el análisis.

Los modelos no lineales mixtos ajustan este tipo de datos en forma flexible y con parámetros que poseen interpretación práctica. Permiten la inclusión de covariables mediante los efectos fijos y los efectos aleatorios del mismo reflejan las múltiples fuentes de heterogeneidad y/o correlación entre y dentro de las unidades.

La estimación de los parámetros de estos modelos presenta algunas dificultades debido a la no linealidad de la función de respuesta. El proceso de estimación requiere el uso de métodos de optimización y se deben utilizar aproximaciones numéricas o analíticas. En algunas situaciones el proceso puede no converger y suelen aparecer problemas cuando el número de mediciones repetidas por unidad es chico.

Para estimar los parámetros de los modelos no lineales mixtos, existen diferentes enfoques, entre ellos: métodos basados en estimaciones individuales, métodos basados en aproximaciones lineales, métodos basados en aproximaciones numéricas de las integrales y métodos Bayesianos.

El objetivo de este trabajo es evaluar mediante simulaciones el comportamiento de los estimadores de los parámetros de una curva de crecimiento, utilizando los métodos basados en aproximaciones lineales. Para el proceso de simulación, se consideran los resultados obtenidos al ajustar un modelo de Wood para evaluar la evolución de la lactancia de vacas



Holando, considerando el número de partos de cada una.

2.- Modelo no lineal mixto

El modelo no lineal mixto para las observaciones de la unidad $i, i=1, \dots, N$ se puede expresar como,

$$\mathbf{Y}_i = f(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) + \mathbf{e}_i,$$

donde, $\mathbf{Y}_i = [Y_{i1}, \dots, Y_{in_i}]'$ es el vector $(n_i \times 1)$ compuesto por las mediciones repetidas del i -ésimo individuo, e Y_{ij} la observación realizada al i -ésimo individuo en el tiempo t_j , $j = 1, \dots, n_i$,

$f(\mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta}_i) = [f(\mathbf{x}_{i1}, \boldsymbol{\beta}_i), \dots, f(\mathbf{x}_{in_i}, \boldsymbol{\beta}_i)]'$ siendo, f una función no lineal conocida que relaciona el vector de respuestas con el tiempo y otras posibles covariables intra-unidad (\mathbf{X}_i) y $\boldsymbol{\beta}_i$ es un vector específico del individuo que contiene los parámetros de la función no lineal.

El vector $\boldsymbol{\beta}_i$ se puede modelar, en una segunda etapa, como la suma de dos componentes, una fija o poblacional común a todos los sujetos y otra específica a cada sujeto,

$$\boldsymbol{\beta}_i = \mathbf{A}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{B}_i \mathbf{b}_i.$$

Los elementos del modelo no lineal mixto son, entonces,

$\mathbf{X}_i = \{\mathbf{x}_{ij}\}$: Matriz $(n_i \times v)$ de diseño del i -ésimo individuo, $j = 1, \dots, n_i$,

$\boldsymbol{\beta}_i$: Vector $(r \times 1)$ de parámetros del sujeto i -ésimo,

$\boldsymbol{\beta}$: Vector $(s \times 1)$ de efectos fijos,

\mathbf{b}_i : Vector $(q \times 1)$ de efectos aleatorios,

\mathbf{A}_i : Matriz $(r \times s)$ de diseño para los efectos fijos,

\mathbf{B}_i : Matriz $(r \times q)$ de diseño para los efectos aleatorios.

Se supone que \mathbf{b}_i y \mathbf{e}_i son independientes con distribución,

$$\mathbf{b}_i \stackrel{\text{i.i.d.}}{\sim} N_q(\mathbf{0}, \mathbf{D}) \quad \mathbf{e}_i \stackrel{\text{i.i.d.}}{\sim} N_{n_i}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Psi}),$$

siendo, \mathbf{D} la matriz de covariancias de los efectos aleatorios y $\boldsymbol{\Psi}$, con la misma estructura para todos los individuos, la matriz de covariancias intra-individuos.

El modelo se puede estimar mediante el método de máxima verosimilitud. Condicional a los



efectos aleatorios $\mathbf{Y}_i \sim N(\mathbf{f}(\cdot), \Psi)$ y la verosimilitud para \mathbf{Y}_i se puede obtener integrando una densidad normal con respecto a la distribución de los efectos aleatorios. Pero, maximizar la función de verosimilitud resultante es complicado por la presencia de una integral multidimensional en esta función. Para una estructura simple de los efectos aleatorios, la integración se puede realizar por cuadratura Gaussiana (Davidian y Gallant, 1993), o alguna otra técnica numérica sin demasiada dificultad. Existen varias alternativas para la estimación de la verosimilitud completa de los modelos no lineales mixtos (NLMM) que están basadas en la expansión de Taylor de primer orden de la función f del modelo. La principal distinción entre esos métodos, denominados de linealización, reside en el punto alrededor del cual se hace la expansión. Ésta se puede realizar alrededor del valor esperado del vector de efectos aleatorios (0) (Sheiner y Beal, 1980), o alrededor de alguna estimación del vector de efectos aleatorios, usualmente llamado el mejor predictor lineal insesgado (EBLUP) (Lindstrom y Bates, 1990).

3.- Estudio de simulación

Para estudiar el comportamiento de los estimadores de los parámetros de un modelo no lineal mixto, obtenidos al utilizar los métodos basados en aproximaciones lineales, se lleva a cabo un estudio de simulación. Esta técnica, muy utilizada en estadística, se emplea con el fin de evaluar la capacidad de los métodos existentes para realizar estimaciones adecuadas de los parámetros. Si el método es correcto, se espera que los estimadores posean propiedades deseables, por ejemplo que resulten insesgados respecto al valor que da origen a las observaciones simuladas.

En este caso, los datos se generan a partir de un modelo que considera la función no lineal de Wood, cuyos tres parámetros representan el valor inicial de la respuesta, la tasa de ascenso hasta la máxima respuesta y de descenso desde el máximo. La elección de los parámetros para la simulación se inspira en los resultados del ajuste de un modelo para evaluar la evolución de la lactancia en vacas Holando (García et al., 2010). Los datos representan las mediciones de la producción de leche (variable respuesta) en 15 momentos a 120 vacas, registrados de acuerdo al número de parto (1º, 2º, 3º y más) al que corresponde esa lactancia. Se asume que los parámetros de la curva de Wood son una función lineal de tres efectos fijos que poseen efectos aleatorios.

La expresión de la función para la lactancia de la vaca i ($i=1, \dots, 120$) en la medición j ($j=1, \dots, 15$) y los valores de los parámetros utilizados en la simulación son,



$$Y_{ij} = \beta_{0i} t_j^{\beta_{1i}} \exp(-\beta_{2i} t_j) + e_{ij}$$

$$\beta_{0i} = 23,8326 - 6,2360 \times P_{1i} - 1,8156 \times P_{2i} + b_{0i}$$

$$\beta_{1i} = 0,3684 - 0,1017 \times P_{1i} - 0,0568 \times P_{2i} + b_{1i}$$

$$\beta_{2i} = 0,1066 - 0,0360 \times P_{1i} - 0,0103 \times P_{2i} + b_{2i},$$

siendo $P_{1i}=1$ si la vaca tuvo un solo parto, 0 en otro caso; $P_{2i}=1$ si la vaca tuvo dos partos, 0 en otro caso; β_{0i} : valor inicial de la respuesta; β_{1i} : tasa de ascenso de la variable respuesta desde el inicio de las mediciones al valor máximo de la misma; β_{2i} : tasa de descenso hacia el final de las mediciones; t_j : momento de la medición; e_{ij} : error aleatorio correspondiente al i -ésimo individuo en el j -ésimo momento; \mathbf{b}_i : vector ($k \times 1$) de efectos aleatorios y \mathbf{e}_i : vector ($n_i \times 1$) de errores intra-grupo. El vector \mathbf{e}_i es independiente de \mathbf{b}_i , donde,

$$\mathbf{e}_i \stackrel{\text{i.i.d.}}{\sim} N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}) \quad \sigma^2 = 8,2284 \quad (3.1)$$

$$\mathbf{b}_i \stackrel{\text{i.i.d.}}{\sim} N(\mathbf{0}, \Psi) \quad \Psi = \begin{bmatrix} 29,4905 & 0 & 0 \\ 0 & 0,006219 & 0 \\ 0 & 0 & 0,000528 \end{bmatrix}. \quad (3.2)$$

Los efectos aleatorios se consideran independientes con variancias heterogéneas y los errores aleatorios tienen variancias homogéneas. Utilizando el software estadístico SAS® y su lenguaje de programación IML, se generan 1000 muestras de 120 individuos cada una. Los datos están compuestos por las 15 mediciones repetidas de la variable respuesta y están clasificados en 3 grupos (A, B y C) de 40 unidades cada uno, de acuerdo al número de parto de la vaca (1º, 2º, 3º y más).

En cada una de las iteraciones del programa elaborado en SAS®, se almacenan los 120 valores de Y_{ij} y se estiman los parámetros del modelo, considerando matrices de covariancias para los errores y los efectos aleatorios con la misma estructura que da origen a los datos simulados ((3.1) y (3.2)). Para esto, se utilizan las distintas opciones disponibles en el mencionado software: la macro *nlinmix*, un algoritmo que permite estimar los parámetros de un modelo no lineal mixto mediante la aproximación de primer orden (alrededor de $\mathbf{b}_i = 0$) y la de segundo orden (alrededor de $\hat{\mathbf{b}}_i$), y el procedimiento *NLMIXED*, que utiliza la aproximación de primer orden (alrededor de $\mathbf{b}_i = 0$) mediante un algoritmo



diferente al de la macro.

Para cada uno de los tres conjuntos de 1000 estimaciones de los parámetros se calculan medidas descriptivas que permiten analizar el comportamiento de los estimadores obtenidos mediante cada método empleado: media, desvío estándar, error cuadrático medio (E.C.M.), sesgo, coeficiente de asimetría y curtosis. La media indica el valor promedio de las estimaciones; el desvío estándar muestra la variabilidad de las estimaciones alrededor del valor promedio; el E.C.M. presenta el promedio de las diferencias entre los estimadores y el verdadero valor del parámetro; el sesgo determina si la media de las estimaciones subestima o sobre-estima el parámetro; el coeficiente de asimetría permite identificar si los datos se distribuyen en forma uniforme alrededor de la media y la curtosis indica el grado de concentración de las estimaciones en la región central de la distribución.

4.- Resultados

4.1. Parámetros correspondientes a los efectos fijos

En la Tabla 4.1 se presentan las medidas descriptivas obtenidas de las 1000 estimaciones de cada parámetro con cada uno de los métodos utilizados, considerando una matriz de independencia con variancias heterogéneas para los efectos aleatorios y de independencia con variancias homogéneas para los errores aleatorios, dadas por (3.1) y (3.2).

En general, las medias de las estimaciones sobre las 1000 simulaciones son similares al verdadero valor del parámetro, por lo que el sesgo resulta pequeño.

En el caso de β_0 , el desvío estándar de las estimaciones resulta significativamente menor utilizando procedimiento *NLMIXED*. Sin embargo, para el mismo parámetro y con el mismo método de estimación, el sesgo es significativamente mayor en comparación con los resultados obtenidos con la macro. El E.C.M. de los estimadores de β_0 es significativamente menor cuando se emplea el procedimiento *NLMIXED*. No se observan diferencias considerables entre los resultados obtenidos con los dos métodos de la macro *nlinmix*.

Las estimaciones de β_1 y β_2 tienen un comportamiento muy similar para todos los métodos empleados, con medias cercanas al verdadero valor del parámetro, es decir, con sesgo y E.C.M. pequeños.



Tabla 4.1 Resultado de las simulaciones para los parámetros correspondientes a los efectos fijos.

Parámetro	Valor	Método *	Media	Desvío Std.	E.C.M.	Sesgo	Coef. Asim.	Curtosis
β_0	23,8326	(1)	23,599880	0,539006	0,344043	-0,232720	0,512393	1,764116
		(2)	23,744853	0,945302	0,897456	-0,087747	0,171365	0,071581
		(3)	23,744409	0,957379	0,920421	-0,088191	0,180698	0,054232
β_{01}	-6,3260	(1)	-5,970228	0,725934	0,652226	0,355772	-0,918402	9,670721
		(2)	-6,275772	1,353297	1,831920	0,050228	0,110827	0,141343
		(3)	-6,360299	1,371762	1,880770	-0,034299	0,108957	0,158150
β_{02}	-1,8156	(1)	-1,748748	0,736491	0,546257	0,066852	-1,502368	12,252368
		(2)	-1,887247	1,362212	1,852700	-0,071647	-0,126707	0,491101
		(3)	-1,910573	1,382183	1,911275	-0,094973	-0,121803	0,462640
β_1	0,3684	(1)	0,358647	0,024622	0,000699	-0,009753	-0,201538	-0,108492
		(2)	0,358253	0,024990	0,000725	-0,010147	-0,189251	-0,135854
		(3)	0,371391	0,025329	0,000649	0,002991	-0,204857	-0,048451
β_{11}	-0,1017	(1)	-0,105593	0,038137	0,001468	-0,003893	0,004333	0,214062
		(2)	-0,104356	0,039097	0,001534	-0,002656	0,001183	0,029682
		(3)	-0,099438	0,038761	0,001506	0,002262	-0,011751	0,101788
β_{12}	-0,0568	(1)	-0,056376	0,035657	0,001270	0,000434	0,123336	-0,227090
		(2)	-0,056087	0,036553	0,001335	0,000723	0,142066	-0,176426
		(3)	-0,055324	0,036360	0,001322	0,001486	0,154643	-0,141247
β_2	0,1066	(1)	0,099267	0,006499	0,000096	-0,007333	-0,164288	-0,044545
		(2)	0,099256	0,005792	0,000087	-0,007344	-0,090388	-0,010157
		(3)	0,106197	0,005500	0,000030	-0,000403	-0,024732	-0,151862
β_{21}	-0,0360	(1)	-0,036607	0,010217	0,000105	-0,000577	0,055642	-0,232101
		(2)	-0,036410	0,008911	0,000079	-0,000380	0,070299	-0,075329
		(3)	-0,035954	0,008362	0,000070	0,000076	0,013533	-0,224215
β_{22}	-0,0103	(1)	-0,010419	0,009603	0,000092	-0,000139	0,056510	0,219689
		(2)	-0,010311	0,008316	0,000069	-0,000031	0,159711	0,399496
		(3)	-0,010225	0,007771	0,000060	0,000055	0,211121	0,470685

(1) PROC *NLMIXED* - (2) Macro *nlinmix* – Aprox. de 1er. orden – (3) Macro *nlinmix* – Aprox. de 2do. orden.

La forma de la distribución de los estimadores obtenidos usando la macro *nlinmix* es bastante similar con los dos métodos de aproximación lineal, aunque difiere de la distribución de los estimadores obtenidos con procedimiento *NLMIXED*. La relación entre la asimetría y la curtosis permite tener una idea de la forma de la distribución de los

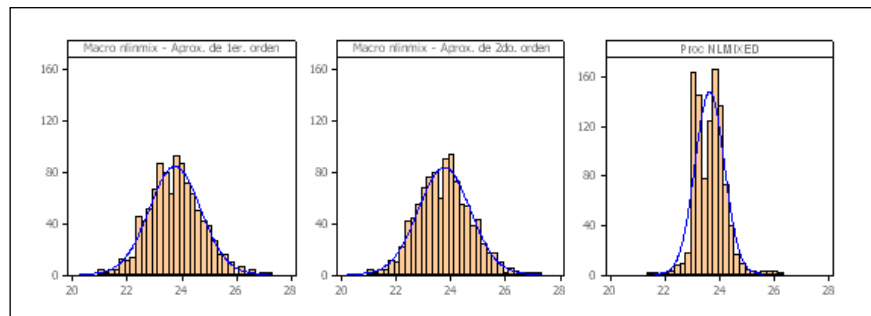


estimadores y su parecido con la distribución Normal.

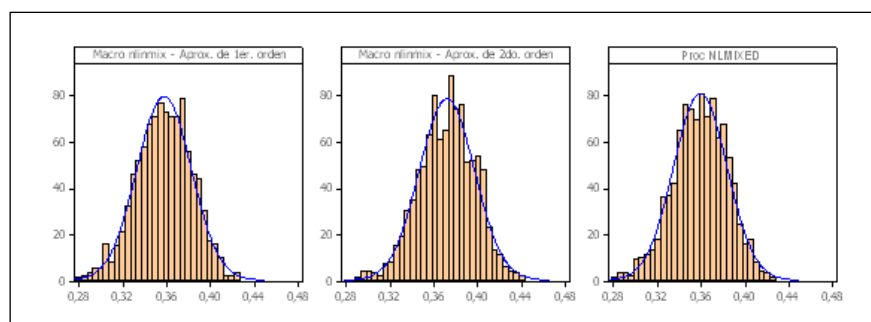
En la Tabla 4.1 se puede visualizar que, para los estimadores obtenidos mediante la macro *nlinmix* con cualquiera de las dos aproximaciones, estos valores se concentran alrededor de cero, indicando distribución Normal, mientras que con procedimiento *NLMIXED* los valores indican un alejamiento del supuesto de normalidad en la distribución de los estimadores. La distribución de los estimadores de β_0 mediante procedimiento *NLMIXED*, resulta leptocúrtica (coeficiente de curtosis mayor a 0), es decir, con una alta concentración de observaciones alrededor de la media. El valor del coeficiente de asimetría resulta mayor para la distribución de los parámetros estimados bajo procedimiento *NLMIXED*, siendo positiva para β_0 y negativa para β_2 . El resto de los parámetros de efectos fijos del modelo no presentan diferencias considerables respecto a la forma de la distribución de sus estimadores.

Gráfico 4.1 Distribución de los estimadores de parámetros de efectos fijos obtenidos utilizando diferentes métodos.

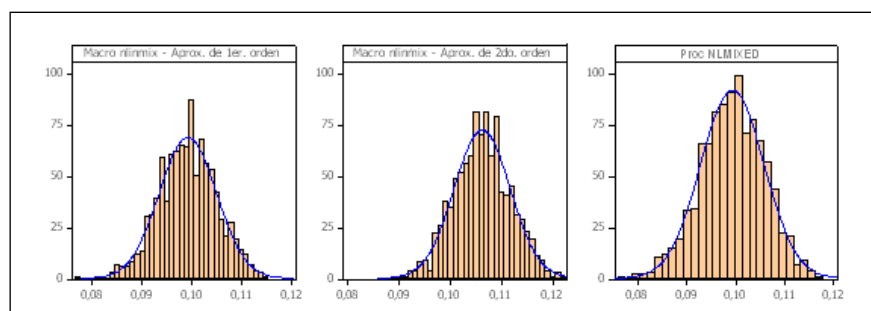
$\hat{\beta}_0$



$\hat{\beta}_1$



$\hat{\beta}_2$





Las simulaciones sugieren que la distribución de los estimadores de los parámetros de los modelos no lineales mixtos obtenidos por los métodos de linealización de primer orden y de segundo orden (Gráfico 4.1) mediante la macro *nlinmix*, resultan simétricas, centradas en el verdadero valor del parámetro (sesgos pequeños) y con E.C.M. chicos. La aplicación de la macro *nlinmix* permite arribar a estimaciones muy similares para ambos tipos de aproximaciones. Sin embargo, el uso del procedimiento *NLMIXED* genera cierta asimetría y curtosis en la distribución de los estimadores de los parámetros fijos del modelo.

4.2. Parámetros de covariancias

En la Tabla 4.2 se presentan las medidas descriptivas de las estimaciones de cada parámetro de covariancias.

Para el parámetro D_{00} resulta destacable que las estimaciones realizadas con procedimiento *NLMIXED* presentan menor desvío estándar que con los otros dos métodos. Así mismo, tienen el menor sesgo y, por ende, el menor E.C.M.. En el caso de D_{11} , D_{22} y σ^2 las medidas descriptivas resultan muy similares para los tres métodos utilizados. En estos casos, el desvío estándar de las estimaciones es algo menor cuando se utiliza la aproximación de segundo orden en la macro *nlinmix*.

Tabla 4.2 Resultado de las simulaciones para los parámetros de las matrices de variancias y covariancias.

Parámetro	Valor	Método*	Media	Desvío Std.	E.C.M.	Sesgo	Coef. Asim.	Curtosis
D_{00}	29,490500	(1)	29,501944	0,146590	0,021594	0,011444	1,725688	24,502247
		(2)	28,598130	4,220524	18,591119	-0,892369	0,271692	0,211287
		(3)	28,994014	4,254249	18,326748	-0,496485	0,249591	0,112115
D_{11}	0,006219	(1)	0,005737	0,002554	0,000006	-0,000481	0,369673	0,045510
		(2)	0,005710	0,002547	0,000006	-0,000508	0,363481	-0,075087
		(3)	0,005669	0,002330	0,000005	-0,000549	0,300667	-0,207806
D_{22}	0,000528	(1)	0,000613	0,000158	0,000000	0,000085	0,577011	0,524756
		(2)	0,000627	0,000168	0,000000	0,000099	0,677325	0,670069
		(3)	0,000501	0,000110	0,000000	-0,000026	0,324699	0,028885
σ^2	8,228400	(1)	8,241660	0,315951	0,099889	0,013260	0,158478	-0,277786
		(2)	8,242615	0,299958	0,090061	0,014215	0,183215	0,017664
		(3)	8,222635	0,296177	0,087647	-0,005764	0,171264	-0,027341

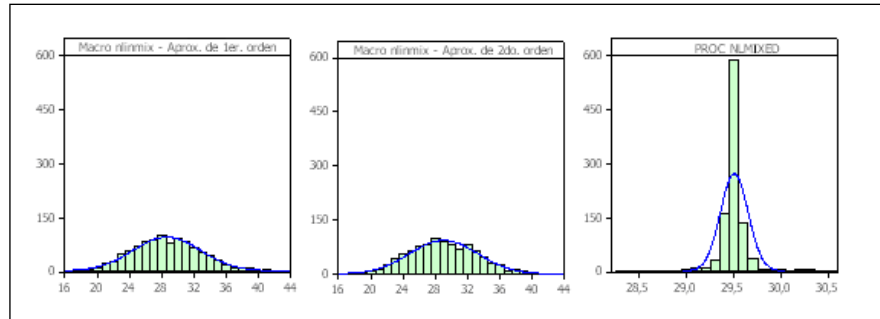
(1) PROC *NLMIXED* - (2) Macro *nlinmix* – Aprox. de 1er. orden – (3) Macro *nlinmix* – Aprox. de 2do.



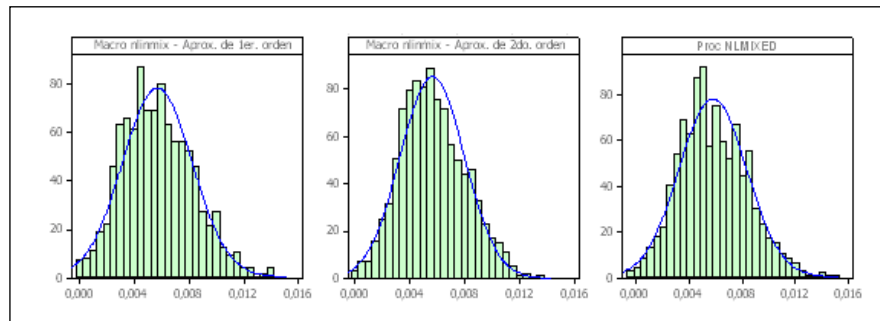
orden.

Gráfico 4.2 Distribución de los estimadores de parámetros de covariancias obtenidos utilizando diferentes métodos.

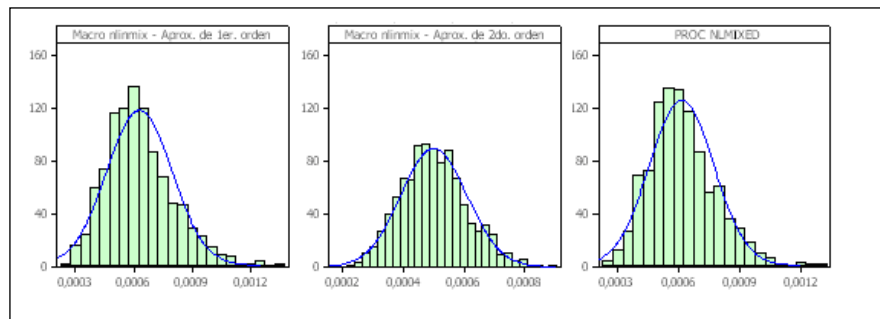
\hat{D}_{00}



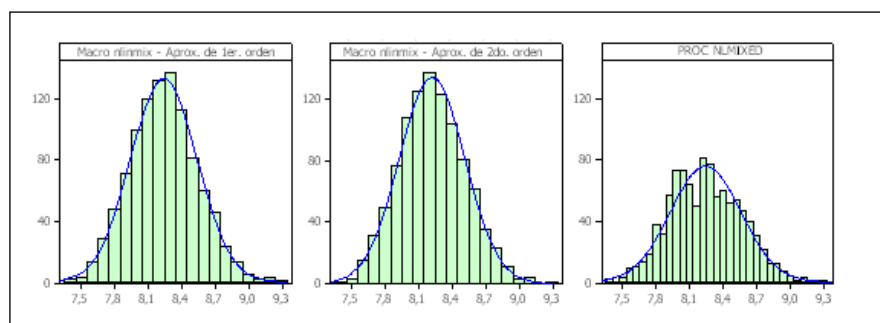
\hat{D}_{11}



\hat{D}_{22}



$\hat{\sigma}^2$



El gráfico 4.2 presenta la distribución de los 1000 estimadores de D_{00} , D_{11} , D_{22} y σ^2 , mediante los distintos métodos empleados. Se visualiza que, para D_{22} , la distribución resulta más simétrica y con menor dispersión cuando se utiliza la aproximación de segundo



orden en la macro *nlinmix*. En el caso de σ^2 , se observa que la distribución de los estimadores obtenidos con procedimiento *NLMIXED* resulta platicúrtica, es decir, con alta concentración de valores en la zona central (el coeficiente de curtosis resulta notablemente mayor a 0). En general, se observa que las estimaciones de los parámetros de covariancia, para los distintos métodos utilizados, presentan una curtosis cercana a cero, indicando una concentración de datos alrededor de la media similar a la de la distribución Normal. El coeficiente de asimetría varía levemente, indicando ciertos niveles de asimetría por derecha para todos los métodos y parámetros. Sin embargo, bajo la aproximación de segundo orden en la macro *nlinmix*, el grado de asimetría observado es menor que con el resto de los métodos. Es de destacar que la distribución muestral de \hat{D}_{00} bajo el procedimiento *NLMIXED* presenta una importante leptocurtosis y asimetría por derecha.

5. Consideraciones finales

De los resultados obtenidos, se puede decir que los valores medios de las estimaciones, resultan similares a los verdaderos valores de los parámetros, en general, para todos los métodos empleados.

Al utilizar el procedimiento *NLMIXED*, las distribuciones de los estimadores presentan ciertos niveles de asimetría y curtosis, tanto para los parámetros fijos como para los de variancia y covariancia. Esto indicaría un alejamiento del supuesto de normalidad en la distribución de los estimadores.

Para los estimadores obtenidos con cualquiera de las dos aproximaciones de la macro *nlinmix*, los valores de curtosis y asimetría se concentran alrededor de cero, indicando una distribución Normal. Bajo la aproximación de segundo orden en la macro *nlinmix*, el grado de asimetría observado para la distribución de los estimadores de los parámetros de variancia es menor que con el resto de los métodos.

El desvío estándar de los parámetros de variancia resulta menor cuando se emplea la aproximación de segundo orden, mediante la macro *nlinmix*.

Para los datos generados, los resultados muestran que el uso de la aproximación de segundo orden de la macro *nlinmix* provee estimadores con buen comportamiento y con sesgos menores a los obtenidos con los otros métodos.

Cabe destacar que el presente trabajo se realizó para una función no lineal particular y las conclusiones obtenidas se encuentran limitadas a la misma. Para obtener conclusiones generales, que puedan extenderse a todas las funciones no lineales, es necesario continuar



investigando el comportamiento de los estimadores de sus parámetros, considerando, además, situaciones en la que el número de mediciones repetidas por unidad sea chico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Davidian, M.; Giltinan, D. M. (1995): *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall.
- El Halimi, R. (2005): *Nonlinear Mixed-effects Models and Nonparametric Inference*. Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona.
- García, M. del C.; Rapelli, C.; Cuatrín, A. (2010): *Multilevel nonlinear mixed model for modeling and choosing a lactation curve*. Biocell, Vol. 34.
- Macchiavelli, R.E.: *Aplicaciones de modelos no lineales mixtos*. <<http://rmacchiavelli.cca.uprm.edu/nolinealesmixtos.pdf>>
- Pinheiro, J. C.; Bates, D. M. (2000): *Mixed-Effects Models in S and SPLUS*. Springer. SAS Institute Inc. (2003): *SAS OnlineDoc 9.1.3*. Cary NC.
- Schabenberger, O.; Pierce, F. J. (2002): *Contemporary Statistical Models for the Plant and Soil Sciences*. CRC Press.
- Vonesh, E. F.; Chinchilli, V. M. (1997): *Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements*. Marcel Dekker.